

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局(43) 国际公布日:
2001年4月5日(05.04.2001)

PCT

(10) 国际公布号:
WO 01/22961 A1

(51) 国际分类号: A61K 31/16, A61P 15/08

(21) 国际申请号: PCT/CN00/00087

(22) 国际申请日: 2000年4月12日(12.04.2000)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
99119726.7 1999年9月29日(29.09.1999) CN(71)(72) 发明人/申请人: 付俊昌(FU, Junchang) [CN/CN];
中国北京市丰台区方庄芳城园三区12号楼901室,
Beijing 100078 (CN)。(74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
(CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW
OFFICE); 中国北京市阜成门外大街2号8层, Beijing
100037 (CN)。(81) 指定国(国家): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ,
TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW(84) 指定国(地区): ARIPO专利(GH, GM, KE, LS, MW,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, CH,
CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE), OAPI专利(BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)本国际公布:
— 包括国际检索报告。所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期
PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: NEW USE OF MODAFINIL AND THE D/L ENANTIOMER

(54) 发明名称: 莫达芬尼及其 D/L 对映体的新用途

(57) Abstract: The present invention relates to the new use of modafinil and the D/L enantiomer thereof in manufacture of medicine. Especially, the present invention provides the use of modafinil in manufacture of medicine for increasing the amount and the quality of sperm in male mammal, improving the androlepsis of uterus of female mammal, treating aphoria or low rate of procreation in male mammal and aciesis or low rate of pregnancy in female mammal, and improving the sex function.



WO 01/22961 A1



(57) 摘要

本发明提供莫达芬尼及其 D/L 对映体在制药领域中的新用途。更具体地说，本发明提供莫达芬尼在制备雄性哺乳动物的精子数量和质量增强促进剂、雌性哺乳动物子宫受孕力增强促进剂、雄性不育低育症及雌性不孕低孕症治疗剂、以及性功能增强剂中的用途。

莫达芬尼及其 D/L 对映体的新用途

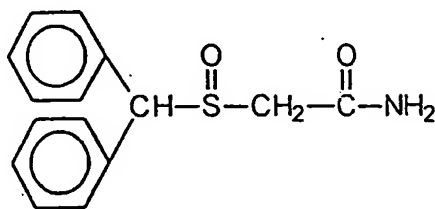
发明所属技术领域

本发明涉及莫达芬尼 (Modafinil) 及其 D/L 对映体的新用途, 尤其涉及在制药领域中的新用途。更详细地说, 本发明涉及莫达芬尼在制备雄性哺乳动物的精子数量和质量增强促进剂、雌性哺乳动物子宫受孕力增强促进剂、雄性不育低育症及雌性不孕低孕症治疗剂、以及性功能增强剂中的用途。

背景技术

莫达芬尼及其 D/L 对映体是已知的化合物, 最早记载于美国专利 US Patent 4, 177, 290 中。

莫达芬尼的常用英文名称为 Modafinil, 其英文化学名为 2 - [(Diphenyl - methyl) - sulfinyl] - N - Acetamide, 中文化学名为 2 - [(二苯基甲基) 亚磺酰] - N - 乙酰胺, 结构式如下:



分子式为 $C_{15}H_{15}NO_2S$, 白色或类白色结晶状, 分子量为 273.35, 熔点为 163 - 165℃, 不溶于水及环己烷, 微溶或稍溶于甲醇及丙酮。莫达芬尼的 D/L 对映体也具有相同的化学性质。

在《1987 年第 5 届国际睡眠研究大会论文汇编》第 470 页中记载

(Proceedings of the Meeting of the 5th International Congress of Sleep Research. Copenhagen, European Sleep Research Society. June 28-July 3, 1987: 470), 莫达芬尼可做为促醒剂使用, 主要用于治疗阵发性嗜睡症、原发性睡眠过多症等。在英国、法国、美国已批准上市, 其适应症主要是阵发性嗜睡症、原发性睡眠过多症等。并未见有报导莫达芬尼在治疗不育低育症、不孕低孕症和性功能障碍中的应用。

发明概述

本发明的目的是提供莫达芬尼及其 D/L 异构体的新用途。详细地说是提供莫达芬尼在制备雄性哺乳动物的精子数量和质量增强促进剂、雌性哺乳动物子宫受孕力增强促进剂、雄性不育低育症及雌性不孕低孕症治疗剂、以及性功能增强剂中的用途。

发明详细说明

本发明中使用的莫达尼可通过将二苯甲醇与硫脲及氯乙酸缩合, 经氧化、酰胺化等反应步骤制成, 具体可参照美国专利 US Patent 4, 177, 290 中实施例 1 记载的方法制备。

以下给出药理实验例说明莫达芬尼对大鼠的药理作用, 由于大鼠是接近于人类的哺乳类动物, 可以由此推断莫达芬尼对人类也具有同样的作用。

实验例 1: 莫达芬尼及其 D/L 对映体对雄性大鼠生殖腺的影响

1. 实验动物: SD 系雄性大鼠, 2 月龄, 体重 210-260g。先适应性饲养一周, 观察体重、进食时、血象等指针后随机分为 5 组, 每组

10 只。在室温 20-25℃ 下饲养，自由摄食、饮水。

2. 实验设计：对照组每天灌服 3% 淀粉糊液 2ml/只，连续灌服 30 天。4 个给药组按 200、400、600、800mg/kg/日的剂量对 4 组大鼠给药。给药方法是，将按上述美国专利 US Patent 4,177,290 中实施例 1 的方法获得的莫达芬尼结晶在实验当天磨成粉末，用 3% 淀粉糊制成灌服药液，每天灌服 2ml/只，连续灌服 30 天。

3. 观察指标：给药组大鼠于第 31 天活杀，取附睾尾精液，观察大鼠的精子数、活力和形态。对睾丸及前列腺组织切片进行组织学检查。

4. 实验结果：各给药组大鼠均比对照组大鼠的精子数量及质量明显提高。精子数量增加的结果示于下表 1 中。

表 1：莫达芬尼对大鼠精子数量的影响（平均精子数/克）

对照组	给药组 (mg/kg/日)			
0	200	400	600	800
487.5±310.5	819.8±295.6	1753.8±540.6	1706.0±379.9	1656.7±165.8

组织学检查各给药组大鼠曲精管内正常精子发生的各分期明显，与对照组相比精子发生更有规律。同步减数分裂相明显清晰。所有曲精细管的管腔中都充盈了大量成熟的正常精子。在精子的发生过程中精细胞无退化现象。

实验证明莫达芬尼及其 D/L 对映体可明显促进雄性哺乳类动物正常精子的生成和精子质量的提高。

实验例 2: 莫达芬尼及其 D/L 对映体对雄性及雌性大鼠性功能的影响

1. 实验动物: 大鼠品系、给药方法、给药时间同实验例 1。大鼠 60 只, 雌雄各半, 实验前分开饲养。

2. 实验设计: 对照组雌、雄性大鼠各 15 只, 每天灌服 3% 淀粉糊 2ml/只。给药组雌、雄性大鼠各 15 只, 按 200mg/kg/日的剂量给药。给药方法是, 将按上述美国专利 US Patent 4, 177, 290 中实施例 1 的方法获得的莫达芬尼结晶在实验当天磨成粉末, 用 3% 淀粉糊制成灌服药液, 每天灌服 2ml/只, 连续灌服 15 天。

3. 观察指针: 连续给药 15 天后, 于第 16 天夜间, 将雌雄各 1 只随机配对合笼(采用 30 个英国进口的性行为观察专用笼)。观察给药组和对照组动物合笼后最初 2 小时内交配的次数(只计雌性动物接受交配的次数)。

4. 实验结果: 给药组动物交配的次数平均为 5.0 ± 1.2 次/2 小时, 对照组平均为 3.1 ± 0.9 次/2 小时。给药组为对照组的 161%。

实验证明给药组大鼠交配的次数明显提高, 说明莫达芬尼及其 D/L 对映体有明显增强性功能的作用。

实验例 3: 莫达芬尼及其 D/L 对映体对雌性大鼠子宫重量的影响

1. 实验动物: 大鼠品系、给药方法和给药时间同实施例 1。雌性幼大鼠日龄 25 天, 共 30 只。

2. 实验设计: 对照组雌性幼大鼠 15 只, 每天每只灌服 3% 淀粉糊液 2ml, 连续灌服 15 天。给药组雌性幼大鼠 15 只, 按 200mg/kg/日的剂量给药。将按上述美国专利 US Patent 4, 177, 290 中实施例 1 的方法

获得的莫达芬尼结晶在实验当天磨成粉末，用 3% 淀粉糊制成灌服药液，每天灌服 2ml/只，连续灌服 15 天。

3. 观察指针：连续给药 15 天后，于第 16 天活杀，观察比较给药组和对照组动物子宫重量的差异。

4. 实验结果：对照组子宫平均重量为 $0.265 \pm 0.057\text{g}$ ；给药组子宫平均重量为 $0.418 \pm 0.082\text{g}$ 。给药组子宫平均重量为对照组的 158%。

实验证明莫达芬尼及其 D/L 对映体有明显使子宫增重的作用，表明莫达芬尼及其 D/L 对映体有增强雌性动物子宫受孕能力的作用。

剂型及用量：莫达芬尼及其 D/L 对映体可按常规方法制成口服片剂或胶囊，对此没有特别限制。成人每日口服剂量 200 - 400mg，分为 1 - 2 次服用。

权 利 要 求

1. 莫达芬尼及其 D/L 对映体在制备雄性哺乳动物精子数量和质量增强促进剂中的用途。
2. 莫达芬尼及其 D/L 对映体在制备雌性哺乳动物子宫受孕力增强促进剂中的用途。
3. 莫达芬尼及其 D/L 对映体在制备雄性哺乳动物不育低育症治疗剂和雌性哺乳动物不孕低孕症治疗剂中的用途。
4. 莫达芬尼及其 D/L 对映体在制备哺乳动物性功能增强剂中的用途。
5. 权利要求 1-4 中任一项所述的用途,其中所说的哺乳动物是人。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN00/00087

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7 A61K 31/16, A61P 15/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7 A61K, C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CAS, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4177290 (LAB LAFON SA L) 4 Dec. 1979 , the whole document	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
3 Aug. 2000 (03.08.00)

Date of mailing of the international search report

10 AUG 2000 (10.08.00)

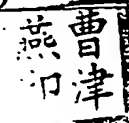
Name and mailing address of the ISA/CN
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District,
100088 Beijing, China

Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

Cao Jinyan

Telephone No. 86-10-62093028



INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN00/00087

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family number(s)	Publication date
US4177290	04-12-79	DE2809625 A	05-10-78
		BE865468 A	02-10-78
		NL7803432 A	03-10-78
		DK7801408 A	23-10-78
		JP53121724 A	24-10-78
		FR2385693 A	01-12-78
		CA1091679 A	15-12-80
		GB1584462 A	00-02-81
		CH628026 A	15-02-82
		DE2809625 C	09-05-85
		IT1094041 B	26-07-85
		JP62009103B	26-02-87
		NL188692C	01-04-92

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN00/00087

A. 主题的分类

IPC7 A61K 31/16, A61P 15/08

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类体系和分类号)

IPC7 A61K, C07C

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称和, 如果实际可行的, 使用的检索词)

WPI, EPODOC, CAS, MEDLINE

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求编号
A	US 4177290 (LAB LAFON SA L) 4. 12 月 1979, 全文	1-5

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的专用类型:

“A” 明确叙述了被认为不是特别相关的一般现有技术的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先的申请或专利

“L” 可能引起对优先权要求的怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布的在后文件, 它与申请不相抵触, 但是引用它是为了解构成发明基础的理论或原理

“X” 特别相关的文件, 仅仅考虑该文件, 权利要求所记载的发明就不能认为是新颖的或不能认为是具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 权利要求记载的发明不具有创造性

“&” 同族专利成员的文件

国际检索实际完成的日期

3. 8 月 2000 (03.08.00)

国际检索报告邮寄日期

10. 8 月 2000 (10. 08. 00)

国际检索单位名称和邮寄地址

ISA/CN

中国北京市海淀区西土城路 6 号(100088)

传真号: 86-10-62019451

授权官员

曹津燕

电话号码: 86-10-62093028



国际检索报告
关于同族专利成员的情报

国际申请号
PCT/CN00/00087

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利成员	公布日期
US4177290	04-12-79	DE2809625 A	05-10-78
		BE865468 A	02-10-78
		NL7803432 A	03-10-78
		DK7801408 A	23-10-78
		JP53121724 A	24-10-78
		FR2385693 A	01-12-78
		CA1091679 A	15-12-80
		GB1584462 A	00-02-81
		CH628026 A	15-02-82
		DE2809625 C	09-05-85
		IT1094041 B	26-07-85
		JP62009103B	26-02-87
		NL188692C	01-04-92